

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 25 AVR. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>12 JUIN 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0207205</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>12 JUIN 2002</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  <b>BREVATOME</b>  3, rue du Docteur Lancereaux 75008 PARIS 422-5/S002	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) <b>B 14054.3 FG DD 2321 + CNRS</b>			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		N° _____ Date ____/____/____	
Demande de brevet initiale			
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  DERIVES DE PER (3,6-ANHYDRO) CYCLODEXTRINES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION POUR SEPARER DES IONS, NOTAMMENT DES ANIONS A BASE DE CHROME ET DE MANGANESE			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE	
Prénoms			
Forme juridique		Etablissement Public de Caractère Scientifique, Technique et Industriel	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	31-33, rue de la Fédération	
	Code postal et ville	75752 PARIS 15ème	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE <b>12 JUIN 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0207205</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 260899
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		<b>B 14054.3 FG DD 2321 + CNRS</b>	
<b>MANDATAIRE</b>			
Nom		GUERRE	
Prénom		Fabien	
Cabinet ou Société		BREVATOME 422-5/S002	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 7068	
Adresse	Rue	3, rue du Docteur Lancereaux	
	Code postal et ville	75008	PARIS
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 53 83 94 00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 45 63 83 33	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		brevets.patents@brevaalex.com	
<b>INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		1	
<b>SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  F. GUERRE		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  M. MARTIN	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° ... / ...

REMISE DES PIÈCES DATE <b>12 JUIN 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0207205</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire		DB 829 W / 260899	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>				<b>B 14054.3 FG DD 2321 + CNRS</b>			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>				Pays ou organisation			
				Date		N°	
				Pays ou organisation			
				Date		N°	
<b>5 DEMANDEUR</b>				Pays ou organisation			
				Date		N°	
				Pays ou organisation			
				Date		N°	
Nom ou dénomination sociale				CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE			
Prénoms							
Forme juridique							
N° SIREN							
Code APE-NAF							
Adresse		Rue		3, rue Michel Ange			
		Code postal et ville		75794 PARIS CEDEX 16			
Pays				FRANCE			
Nationalité				française			
N° de téléphone (facultatif)							
N° de télécopie (facultatif)							
Adresse électronique (facultatif)							
<b>5 DEMANDEUR</b>							
Nom ou dénomination sociale							
Prénoms							
Forme juridique							
N° SIREN							
Code APE-NAF							
Adresse		Rue					
		Code postal et ville					
Pays							
Nationalité							
N° de téléphone (facultatif)							
N° de télécopie (facultatif)							
Adresse électronique (facultatif)							
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>				<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>			
F. GUERRE				M. MARTIN			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI

DÉRIVÉS DE PER(3,6-ANHYDRO)CYCLODEXTRINES, LEUR  
PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION POUR SÉPARER DES IONS,  
NOTAMMENT DES ANIONS À BASE DE CHROME ET DE MANGANÈSE

5

## DESCRIPTION

## DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention a pour objet de  
nouveaux dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines et  
de polymères à base de per(3,6-anhydro)cyclodextrines,  
10 utilisables en particulier pour fixer et séparer des  
ions tels que des anions à base de chrome et de  
manganèse.

Cette invention peut trouver son  
application dans le domaine de la décontamination de  
15 l'environnement en ces ions polluants, ainsi que pour  
la décontamination humaine.

## ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

Les cyclodextrines ou cyclomalto-  
oligosaccharides, sont des composés d'origine naturelle  
20 formés par l'enchaînement cyclique d'unités glucose  
liés en  $\alpha$ -(1,4). Des dérivés de celles-ci peuvent être  
constitués par des unités maltose liés en  $\alpha$ -(1,4).

De nombreux travaux ont montré que ces  
composés pouvaient former des complexes d'inclusion  
25 avec des molécules hydrophobes permettant ainsi leur  
solubilisation dans des milieux aqueux. De nombreuses  
applications ont été proposées pour tirer profit de ce  
phénomène, en particulier dans le domaine  
pharmaceutique, comme il est décrit par D. Duchêne  
30 "Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans

"Cyclodextrins and their industrial uses". D. Duchêne Ed., Editions de Santé, Paris, 1987, pages 213-257 [1].

Parmi les très nombreux dérivés modifiés de ces cyclodextrines, ceux pour lesquels la cavité est retournée sur elle-même présentent des propriétés intéressantes même si leur capacité à inclure des molécules organiques est perdue ou très limitée. Cependant, cette capacité à inclure des molécules hydrophobes peut être récupérée si la chaîne substituant l'hydroxyle en C<sub>2</sub> de la cyclodextrine est plus longue. Des composés de ce type sont les per(3,6-anhydro)cyclodextrines.

La synthèse de ces peranhydrocyclodextrines a été décrite dès 1991 dans le document [2] : Gadelle A. et Defaye J., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1991), 30, pages 78-79 ; et le document [3] : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I. and Stoddart J.F., Angew. Chem. Int. ed. Engl., (1991) 30, pages 80-81, et il a été montré que ces dérivés présentent des solubilités intéressantes aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques. Quelques études ultérieures (document [4] : Yamamura H. and Fujita K. Chem. Pharm. Bull., (1991) 39, pages 2505-2508; document [5] : Yamamura H., Ezuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., J. Chem. Soc., Chem. Com., (1993), pages 636-637 ; et document [6] : Yamamura H. Nagaoka H., Kawai M. and Butsugan Y., Tetrahedron Lett. (1995) 36, pages 1093-1094) ont de plus montré que ces dérivés peranhydro pouvaient complexer des ions alcalins avec une sélectivité non négligeable.

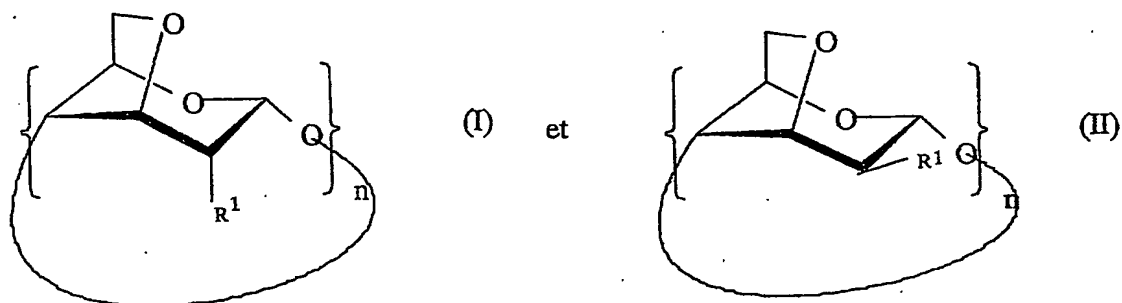
Les documents FR-A 2 744 124 [7], le document FR-A 2 764 525 [8] et le document FR-A 2 807 044 [9] mentionnent d'autres dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines substituées en position 2, 5 utilisés pour la séparation de différents ions, notamment le potassium et le césium dans le cas du document [7] grâce à la présence du substituant acétyle, ou le plomb dans le cas du document [8] grâce à la présence d'un substituant méthoxy ou des ions 10 polluants tels que l'ion cobalt, uranyle et les ions de lanthanides dans le cas du document [9] grâce à la présence d'un substituant  $-O-CH_2-CO_2H$ .

Cependant, les dérivés décrits dans ces documents ne permettent pas d'assurer une séparation 15 satisfaisante par complexation des anions à base de chrome et de manganèse, qui peuvent polluer l'environnement.

#### EXPOSÉ DE L'INVENTION

La présente invention a précisément pour 20 objet de nouveaux dérivés et nouveaux polymères de peranhydrocyclodextrines dans lesquels le substituant en position 2 a été choisi de telle sorte à conférer à ces composés des propriétés de complexation des anions à base de chrome ou de manganèse, tels que l'anion 25 chromate, bichromate et permanganate.

Selon l'invention, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à l'une des formules (I) ou (II) suivantes :



dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente un groupe  $-\text{OCONHR}^2$  et les autres  $R^1$  qui peuvent être

5 identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules :  $\text{OCONHR}^2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{OCOR}^3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}^3$ ,  $\text{CONR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{COOH}$  et  $\text{R}^3$ , dans lesquelles le ou les  $\text{R}^2$ , identiques ou différents, représentent un

10 groupe aliphatique, saturé ou insaturé,  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$ , identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogènes pouvant comporter un ou plusieurs

15 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 ou l'un au moins des  $\text{R}^1$  représente un groupe  $\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}^7$ , les autres  $\text{R}^1$  répondant à la même définition que celle donnée ci-dessus,  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$ , identiques ou différents, représentent H ou un groupe

20 aliphatique, saturé ou insaturé, et  $\text{R}^7$  représente une unité glucosidique ou maltosidique de la peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1 à 20.



Dans le dérivé de cyclodextrine de formule (I) ou (II), les groupes hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques, susceptibles d'être utilisés pour  $R^3$  et  $R^4$  peuvent être de divers types. Ils sont constitués par une chaîne carbonée dans laquelle certains atomes de carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, S et N, et ils peuvent comporter une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou acétyléniques. Par ailleurs, le groupe hydrocarboné peut être substitué par des atomes d'halogène. Les groupes hydrocarbonés aromatiques peuvent être constitués par le groupe phényle et le groupe tosylo, éventuellement substitués, par exemple, par des groupes alkyle de 1 à 20 atomes de carbone.

$R^3$  et  $R^4$  peuvent, en particulier, représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle.

Dans le dérivé de peranhydrocyclodextrine de formule (I) ou (II), lorsque l'un au moins des  $R^1$  représente le groupe  $-OCONHR^2$ , le ou les  $R^2$ , identiques ou différents, (les  $R^2$  lorsque plusieurs  $R^1$  représentent  $OCONHR^2$ ) représentent une chaîne aliphatique saturé ou insaturé, c'est-à-dire une chaîne alicyclique pouvant comporter éventuellement des insaturations. En particulier  $R^2$  peut représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 10 atomes de carbones, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, hexyle.

Dans le dérivé de peranhydrocyclodextrine de formule (I) ou (II), lorsque l'un au moins des  $R^1$  représente le groupe  $OCONH(CR^5R^6)_mNHCOOR^7$ , les  $R^5$  et  $R^6$ ,

identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, c'est-à-dire une chaîne alicyclique pouvant comporter éventuellement des insaturations. En particulier, les  $R^5$  et  $R^6$  peuvent  
 5 représenter un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 10 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle, éthyle. Conformément à l'invention, le groupe  $OCNH(CR^5R^6)_mNHCOOR^7$  fait la jonction entre deux unités glucosidiques (si la cyclodextrine répond à la  
 10 formule (I)) ou maltosidique (si la cyclodextrine répond à la formule (II)), le  $R^7$  correspondant ainsi à une unité glucosidique ou maltosidique d'une même peranhydrocyclodextrine selon l'invention.

15 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le dérivé de per(3,6-anhydrocyclodextrine) est un dérivé d' $\alpha$ -cyclodextrine, c'est-à-dire que dans les formules (I) et (II) données ci-dessus, n est égal à 6.

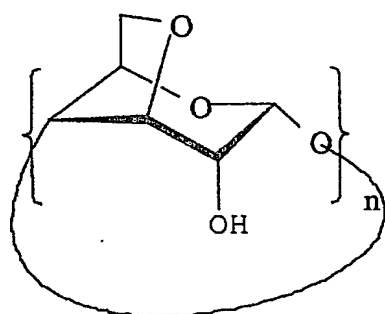
20 De préférence encore, le dérivé utilisé répond à la formule (I) ou (II), dans laquelle tous les  $R^1$  représentent le groupe  $-OCONHR^2$  avec  $R^2$  ayant la signification donnée ci-dessus, et n est égal à 6. En particulier, tous les  $R^2$  peuvent représenter un radical  
 25 éthyle ou hexyle.

Généralement, les dérivés de cyclodextrine de l'invention peuvent être préparés de la façon suivante.

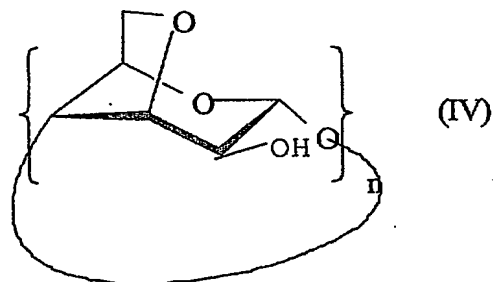
Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à  
 30 la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle au moins l'un des  $R^1$  représente le groupe  $-O-CO-NHR^2$  ou

$\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}^7$ , les éventuels autres  $\text{R}^1$   
 représentant un groupe tel que ceux proposés ci-dessus  
 et  $n$  étant égal à 6, 7 ou 8 et  $m$  est un entier allant  
 de 1 à 20, celui-ci peut être préparé par un procédé  
 5 comprenant successivement :

- une étape consistant à faire réagir une per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (III) ou (IV) suivantes:



(III) et



10

dans lesquelles  $n$  est égal à 6, 7 ou 8, avec un  
 isocyanate de formule  $\text{OCN-R}^2$  ou un diisocyanate  
 $\text{OCN}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NCO}$  -en quantité telle que l'un au moins des  
 groupes OH soit transformé en groupe  $-\text{OCONHR}^2$  ou en  
 15 groupe  $\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}^7$ ; et

- une étape consistant, lorsque tous les OH n'ont pas été transformés en groupe  $-\text{OCONHR}^2$  ou  $\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}^7$ , à faire réagir éventuellement les -OH restants avec un ou plusieurs réactifs pour  
 20 les transformer en les groupes  $\text{R}^1$  voulus différents de  $\text{OCONHR}^2$  ou  $\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}^7$ .

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle les autres  $R^1$  représentent  $-OR^3$  avec  $R^3$  ayant la signification donnée ci-dessus, on procède en faisant réagir la cyclodextrine partiellement modifiée, après la première étape, avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le ou les groupes  $-OH$  en groupes  $OM$  avec  $M$  représentant le métal alcalin en question puis on fait réagir le dérivé obtenu avec un halogénure de formule  $R^3X$  dans laquelle  $R^3$  a la signification donnée ci-dessus et  $X$  est un bon groupe partant tel qu'un atome d'halogène.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle les autres  $R^1$  représentent  $-OCOR^3$ , on procède, dans un premier temps, comme précédemment, puis on fait réagir ensuite le dérivé obtenu avec un halogénure ou un anhydride d'acide de formule  $R^3COX$  ou  $(R^3CO)_2O$  dans lesquelles  $R^3$  a la signification donnée ci-dessus et  $X$  représente un groupe partant.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle les autres  $R^1$  représentent  $-O-CH_2-CO_2H$ , on procède, dans un premier temps, comme précédemment, puis on fait réagir ensuite le dérivé obtenu avec un halogénure de formule  $X-CH_2-CO_2R_8$ , pour obtenir un groupe  $-CH_2-CO_2R_8$ , dans laquelle  $X$  représente un atome d'halogène et  $R_8$  représente  $H$ ,  $Si(CH_3)_3$  ou un métal alcalin. Ensuite on traite le dérivé de peranhydrocyclodextrine obtenu avec

un alcool, un milieu légèrement acide ou de l'eau pour transformer les groupes  $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}_8$  en groupe  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ .

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de cyclodextrine dans lequel le(s) autre(s)  $\text{R}^1$  5 représentent un groupe de formule  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{CONHR}^3$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{COOH}$ , ou  $\text{R}^3$ , avec  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  ayant les significations données ci-dessus, et  $n$  est égal à 6, 7 ou 8, on peut effectuer les étapes suivantes en partant d'une 10 peranhydrocyclodextrine partiellement modifiée, c'est-à-dire dans laquelle l'un au moins des  $\text{R}^1$  représente  $-\text{OCONHR}^2$  et les autres  $\text{R}^1$  représentent  $\text{OH}$ , et en effectuant les étapes suivantes :

1) faire réagir cette peranhydrocyclodextrine 15 avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s)  $\text{OH}$  en groupe(s)  $\text{OM}$  avec  $\text{M}$  représentant un métal alcalin ;

2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un chlorure de formule 20  $\text{ClSO}_2\text{R}^3$  avec  $\text{R}^3$  ayant la signification donnée ci-dessus, pour obtenir le dérivé de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des  $\text{R}^1$  est un groupe de formule  $\text{OSO}_2\text{R}^3$  ; et

3) faire réagir le dérivé obtenu dans la 25 deuxième étape avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer  $\text{OSO}_2\text{R}^3$  par le groupe  $\text{R}^1$  voulu.

Dans ce procédé on transforme tout d'abord la per(3,6-anhydro)cyclodextrine partiellement modifiée en alcoolate par action d'hydrure de métal alcalin,

puis on convertit cet alcoolate en dérivé comportant un groupe partant de formule  $\text{OSO}_2\text{R}^3$ , que l'on fait réagir ensuite en une ou plusieurs étapes avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer ce groupe  
 5 partant par le groupe  $\text{R}^1$  voulu.

Ainsi, dans le cas où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{NH}_2$ , on peut faire réagir  $\text{N}_3\text{M}$  et le composé défini en 2). Le composé ainsi obtenu appelé azide peut subir une hydrogénation catalytique ou être traité en présence  
 10 d'ammoniac  $\text{NH}_3$ , afin d'obtenir le produit où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{NH}_2$ .

Le produit où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{NHR}^3$  ou  $\text{NR}^3\text{R}^4$  est obtenu en faisant réagir le composé défini en 2) sur le composé  $\text{NH}_2\text{R}^3$  ou  $\text{NHR}^3\text{R}^4$ .

15 Dans le cas où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{SH}$  ou  $\text{SR}^3$ , on peut faire réagir le composé défini en 2) avec un halogénure  $\text{X}^-$ , ce qui donne le composé avec ( $\text{R}^1 = \text{X}$ ), que l'on fait ensuite réagir avec  $\text{HS}^-$  ou  $\text{R}^3\text{S}^-$  pour donner un composé où  $\text{R}^1$  représentera  $\text{SH}$  ou  $\text{SR}^3$ .

20 Lorsque  $\text{R}^1$  doit représenter un groupe hydrocarboné  $\text{R}^3$ , on fait réagir avec  $\text{R}_2^3\text{LiCu}$  pour donner un composé final où  $\text{R}^3$  représente alors un groupe hydrocarboné, tel que défini ci-dessus.

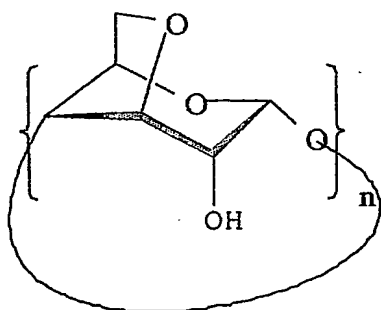
De même, le composé où  $\text{R}^1$  représente un  
 25 halogène, tel que défini dans le paragraphe précédent, peut réagir avec  $\text{CN}^-$  pour donner un composé final où  $\text{R}^1$  représentera  $\text{CN}$ .

De même, le composé où  $R^1$  représente CN peut par hydrolyse ménagée donner un composé où  $R^1$  représentera  $CONH_2$ . Le composé où  $R^1$  représente CN peut par hydrolyse complète donner un composé où  $R^1$  représentera  $COOH$ .

Le composé où  $R^1$  représente  $COOH$  peut par estérification donner un composé où  $R^1$  représentera  $COOR^3$ .

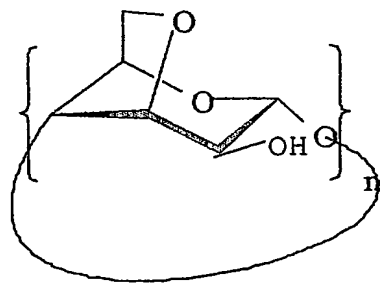
Le composé où  $R^1$  représente  $COOH$  peut réagir sur  $NHR^3R^4$  ou  $NH_2R^3$  en présence de DCC (dicyclohexylcarbodiimide) pour donner un composé où  $R^1$  représentera  $CONR^3R^4$  ou  $CONHR^3$ .

La présente invention a également pour objet un polymère obtenu par réaction d'au moins deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formules (III) ou (IV) suivantes :



(III)

et



(IV)

et d'un diisocyanate de formule  $\text{OCN}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-\text{NCO}$ , dans laquelle  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$ , identiques ou différents représentent H ou un groupe aliphatique saturé ou insaturé, les OH n'ayant pas réagi lors de la réaction pouvant être transformés en des groupes, identiques ou différents, représentant des groupes choisis parmi les groupes suivants :  $\text{OCONHR}^2$ , OH,  $\text{OR}^3$ , SH,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{OCOR}^3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}^3$ ,  $\text{CONR}^3\text{R}^4$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{COOH}$  et  $\text{R}^3$ , dans lesquelles le ou les  $\text{R}^2$  représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé,  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogène, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 et m est un entier allant de 1 à 20.

Dans ce polymère, deux unités de per(3,6-anhydro)cyclodextrine successives sont liées par au moins une liaison carbamate du type  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ , cette liaison se formant par réaction de deux OH en position 2 d'une entité glucosidique de deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines. Ce polymère peut également comporter des liaisons  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$  formées par réaction du diisocyanate cité ci-dessus avec deux OH de deux unités glucosidiques de la même peranhydrocyclodextrine. Enfin, ce polymère peut comprendre également des liaisons  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{N}=\text{C}=\text{O}$ , une extrémité ayant réagi avec un OH d'une unité cyclodextrine, l'autre extrémité n'ayant pas réagi.



Dans ce polymère, les  $R^5$  et  $R^6$ , identiques ou différents, peuvent représenter des hydrogène ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé.

En particulier, les  $R^5$  et  $R^6$  peuvent  
5 représenter un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 10 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle, éthyle..etc.

Dans ce polymère, les groupes hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques, susceptibles d'être  
10 utilisés pour  $R^3$  et  $R^4$  peuvent être de divers types. Ils sont constitués par une chaîne carbonée dans laquelle certains atomes de carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, S et N, et ils peuvent comporter une ou plusieurs insaturations  
15 éthyléniques ou acétyléniques. Par ailleurs, le groupe hydrocarboné peut être substitué par des atomes d'halogène. Les groupes hydrocarbonés aromatiques peuvent être constitués par le groupe phényle et le groupe tosylo, éventuellement substitués, par exemple,  
20 par des groupes alkyle de 1 à 20 atomes de carbone.

$R^3$  et  $R^4$  peuvent, en particulier, représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone.

Dans ce polymère, lorsque l'un au moins  
25 des  $R^1$  représente le groupe  $-OCONHR^2$ , le ou les  $R^2$  représente une chaîne aliphatique saturé ou insaturé. En particulier  $R^2$  peut représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 10 atomes de carbones, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, hexyle.

Au même titre que pour les composés de formule (I) et (II), les unités de cyclodextrines enchaînées dans le polymère décrit ci-dessus comprennent au moins, en partie, au niveau des positions 2 des cycles anhydroglucose (si le polymère est obtenu à partir des cyclodextrines de formule (III)) ou anhydromaltose (si le polymère est obtenu à partir des cyclodextrines de formule (IV)) , des liaisons de type carbamate.

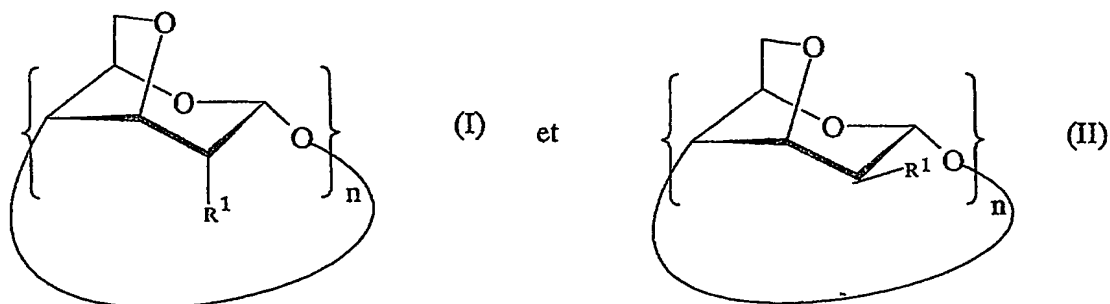
De préférence, l'indice n, dans ce polymère est égal à 6 et R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> représentent tous les deux H et m est égal à 6.

De préférence encore, dans ce polymère, tous les -OH réagissent avec le diisocyanate mentionné ci-dessus pour donner une liaison carbamate.

Les dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrine décrits précédemment ainsi que les polymères de per(3,6-anhydro)cyclodextrine peuvent être utilisés en particulier pour la fixation ou la séparation d'ions.

Aussi, l'invention a également pour objet un procédé de fixation ou de séparation d'ions consistant à mettre en contact un milieu contenant lesdits ions avec :

1) un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (I) ou (II) suivantes :



dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le  
 groupe  $-OCONHR^2$  et les autres  $R^1$  qui peuvent être  
 5 identiques ou différents, représentent un groupe  
 répondant à l'une des formules :  $OCONHR^2$ ,  $OH$ ,  $OR^3$ ,  $SH$ ,  
 $SR^3$ ,  $OCOR^3$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^3$ ,  $NR^3R^4$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^3$ ,  $CONR^3R^4$ ,  
 $CN$ ,  $COOR^3$ ,  $OCH_2CO_2H$ ,  $COOH$  et  $R^3$ , dans lesquelles le ou  
 les  $R^2$  représentent un groupe aliphatique saturé ou  
 10 insaturé,  $R^3$  et  $R^4$ , identiques ou différents,  
 représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou  
 aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement  
 substitué par des atomes d'halogène pouvant comporter  
 un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N,  
 15 et n est égal à 6, 7 ou 8 ou l'un au moins des  $R^1$   
 représente un groupe  $OCONH(CR^5R^6)_mNHCOOR^7$ , les autres  $R^1$   
 répondant à la même définition que celle donnée ci-  
 dessus,  $R^5$  et  $R^6$ , identiques ou différents, représentent  
 H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et  $R^7$   
 20 représente une unité glucosidique ou maltosidique de la  
 peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1  
 à 20 et/ou :

2) un polymère obtenu par réaction d'au moins deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formule (III) ou (IV), tel que mentionné ci-dessus et d'un diisocyanate de formule  $\text{OCN}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-\text{NCO}$ , pour lequel  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$ , identiques ou différents représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, les OH n'ayant pas réagi lors de la copolymérisation pouvant être des groupes, identiques ou différents, représentant des groupes choisis parmi les groupes suivants :  $\text{OCONHR}^2$ , OH,  $\text{OR}^3$ , SH,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{OCOR}^3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}^3$ ,  $\text{CONR}^3\text{R}^4$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{COOH}$  et  $\text{R}^3$ , dans lesquelles le ou les  $\text{R}^2$  représente un groupe aliphatique, saturé ou insaturé,  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 et m est un entier allant de 1 à 20, pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine ou le polymère et séparer lesdits ions dudit milieu.

Les ions susceptibles d'être fixés ou séparés par le procédé de l'invention peuvent être de divers types, comme les ions de métaux polluants.

Toutefois, le procédé de l'invention s'applique en particulier à la fixation des anions à base de chrome, en particulier les anions contenant du chrome de valence VI tels que les ions chromate ou bichromate, et les anions à base de manganèse tels que les anions permanganate sous forme de complexe avec le

dérivé ou les polymères de per(3,6-anhydro)cyclodextrine mentionnés ci-dessus.

En effet, des études toxicologiques ont permis de mettre en évidence que les sels de chrome de valence VI, tels que les ions chromate  $\text{CrO}_4^{2-}$ , les ions bichromate  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  présentent une toxicité très élevée vis-à-vis de l'homme et des animaux.

Ainsi, l'acide chromique  $\text{H}_2\text{CrO}_4$  et ses sels, solubles notamment dans le suc gastrique, peuvent provoquer des dermatoses et des ulcérations chez les individus qui les manipulent.

Le dichromate de potassium peut se révéler mortel à des doses de 0,25 à 0,30 g et peut engendrer des troubles gastriques et des entérites.

Les ions chromate ou bichromate se révèlent être également des poisons méthémoglobinisants.

Selon l'invention, on a trouvé que les dérivés de cyclodextrine et les polymères de per(3,6-anhydro)cyclodextrine, ladite cyclodextrine répondant aux formules (I) et (II) données ci-dessus, présentent une spécificité élevée pour les anions à base de chrome ou de manganèse, du fait qu'ils présentent pour ces métaux une capacité de complexation avec des rendements très élevés.

En particulier, un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à la formule (I), efficace pour la mise en œuvre de ce procédé, est le dérivé pour lequel tous les  $\text{R}^1$  représentent  $\text{OCONHR}^2$ ,  $\text{R}^2$  ayant la même définition que celle donnée précédemment et  $n$  est égal à 6. Plus précisément,  $\text{R}^2$  peut représenter un radical hexyle ou éthyle.

Un polymère conforme à la présente invention, pouvant être mis en œuvre efficacement dans le cadre du procédé de fixation, est un polymère, pour lequel  $n$  est égal à 6,  $R^5$  et  $R^6$  représentent tous les deux H et  $m$  est égal à 6.

Grâce à ces composés, on peut séparer les anions à base de chrome et de manganèse du milieu environnant sous forme de complexe.

Aussi, l'invention a également pour objet les complexes d'un ion choisi parmi  $CrO_4^{2-}$ ,  $Cr_2O_7^{2-}$ ,  $MnO_4^-$  avec un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de formule (I) ou (II) décrits ci-dessus ou avec un polymère tel que défini précédemment.

De préférence, le complexe d'un ion choisi parmi  $CrO_4^{2-}$ ,  $Cr_2O_7^{2-}$ ,  $MnO_4^-$ , lorsque le dérivé de peranhydrocyclodextrine répond à la formule (I), est tel que tous les  $R^1$  représentent le groupe  $-O-CO-NHR^2$  et  $n$  est égal à 6.

Pour mettre en œuvre le procédé de séparation d'ions de l'invention, on peut utiliser le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de formule (I) ou (II) ou les polymères de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et de diisocyanate décrits ci-dessus sous forme de solution aqueuse ou de solution organique.

Lorsque le milieu contenant les ions à séparer ou à fixer est une solution aqueuse, on peut dissoudre le dérivé de cyclodextrine dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse pour former le complexe dans la solution organique et le séparer facilement de la solution aqueuse.

On peut aussi utiliser le dérivé de cyclodextrine ou les polymères en solution aqueuse, notamment pour assurer la décontamination des êtres vivants ou encore en préparation dans des pansements  
5 (gels d'agarose).

En effet, ces composés sont biocompatibles et peuvent donc être administrés à l'homme et à l'animal pour assurer la fixation du chrome et manganèse sous forme de complexe et éviter ainsi leur  
10 interaction avec les organes du corps humain ou animal.

Aussi, l'invention a également pour objet une composition pharmaceutique pour la décontamination en chrome et en manganèse d'un être vivant, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de  
15 per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (I) et (II), définies ci-dessus ou un polymère de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et de diisocyanate tel que décrit ci-dessus.

De préférence, le dérivé utilisé dans cette  
20 composition est tel que tous les  $R^1$  représentent le groupe  $-O-CO-NHR^2$  et n est égal à 6.

Cette composition peut être administrée par voie orale ou par injection. Administrée par voie  
25 orale, elle devra être conditionnée de manière adéquate pour passer l'estomac sans être hydrolysée.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des  
30 exemples, qui suivent, donnés à titre illustratif et non limitatif, en référence aux dessins annexés.

# **BREVE DESCRIPTION DES FIGURES.**

La figure 1 est une représentation schématique des facteurs de rétention  $R_f$  de différents anions, par la per(3,6-anhydro)cyclodextrine de l'exemple 1.

La figure 2 est une représentation schématique des facteurs de rétention  $R_f$  de différents cations, par la per(3,6-anhydro)cyclodextrine de l'exemple 1.

## **EXPOSÉ DÉTAILLÉ DE MODES DE RÉALISATION PARTICULIERS**

**EXEMPLE 1 :** Préparation du per 2-O-éthylcarbamate de per (3,6-anhydro)cyclomaltohexaose.

Ce composé répond à la formule (I) donnée ci-dessus dans laquelle tous les  $R^1$  représentent  $-OCONHCH_2CH_3$ .

On pèse 1 g de per(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose séché sous vide à la pompe à palettes pendant 2 heures, et on ajoute 50 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) anhydre et 3 mL d'isocyanate d'éthyle à froid. La solution est portée à 100 °C pendant toute une nuit. Ensuite, la solution est refroidie et on ajoute 1,5 mL d'isocyanate d'éthyle et on réchauffe à 100 °C.

Après une nuit, la solution est refroidie puis traitée avec 10 mL de méthanol et laissé sous agitation pendant 1 heure. La solution est ensuite amenée à sec, par passage à l'évaporateur rotatif suivi de la pompe à palette. Le résidu obtenu est ensuite passé sur colonne de gel de silice (éluant méthanol/eau 1 : 6).



Ce produit peut être utilisé tel quel pour la complexation de chrome ou de manganèse.

5 **EXEMPLE 2 :** Préparation du per 2-O-hexylcarbamate de per (3,6-anhydro)cyclomaltohexaose.

Ce composé répond à la formule (I) donnée ci-dessus dans laquelle tous les  $R^1$  répondent  $-OCONH(CH_2)_5-CH_3$  et n est égal à 6.

10 On pèse 444 mg de per(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose après 3 heures de séchage à la pompe à palette, et on ajoute 25 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) sous argon et 1,5 mL d'isocyanate d'hexyle. La solution est chauffée à 70°C  
15 sous agitation magnétique. Après une nuit de chauffage à 70°C, la solution refroidie est additionnée de 0,8 mL d'isocyanate d'hexyle et est maintenue à 10 °C pendant toute une nuit. Ensuite, la solution est refroidie et est additionnée de méthanol sous agitation. Après 1  
20 heure d'agitation, on élimine les solvants et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice, méthanol/chloroforme : 1/6).

25 **EXEMPLE 3 :** Mise en évidence de la complexation d'anions par le composé de l'exemple 1, par chromatographie sur plaques échangeuses d'ions.

30 L'utilisation de plaques de chromatographie sur couches minces chargées en ions permet une évaluation rapide de la complexation de ces ions par les espèces à évaluer. Dans le cas présent, des plaques

de type Polygram Ionex 25-SA-Na (Macherey-Nagel, réf.: 80613) chargées en divers contre-ions ont été évaluées.

Ainsi, on utilise des plaques de chromatographie sur lesquelles sont fixés, respectivement des ions acétyle  $\text{COO}^-$  (intitulé Ac sur la figure 1),  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{BO}_3^-$ ,  $\text{WO}_4^{2-}$ ,  $\text{MnO}_4^-$ ,  $\text{CrO}_4^{2-}$ ,  $\text{AsO}_4^{2-}$ ,  $\text{AlO}_2^-$ .

Dans chaque essai, on introduit sur la plaque le composé de l'exemple 1, qui s'il complexe les ions, sera retenu sur la plaque. On développe ensuite les plaques quatre fois dans l'eau, en raison de la faible solubilité dans l'eau, puis on détermine le facteur de rétention  $R_f$ , qui correspond au rapport (distance parcourue par le dérivé de cyclodextrine/distance parcourue par le solvant). Plus le  $R_f$ , pour un ion donné, est faible, plus l'ion en question va se complexer avec le composé de cyclodextrine.

Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 1.

On constate, ainsi, que la cyclodextrine préparé selon l'exemple 1, présente un fort taux de complexation pour les ions de chrome tels que les ions  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  et  $\text{CrO}_4^{2-}$  et les ions manganèse  $\text{MnO}_4^-$ .

De ce fait, les composés de cyclodextrine selon l'invention et en particulier celui préparé selon l'exemple 1, sont particulièrement intéressants dans le domaine de la décontamination de l'environnement et dans le domaine de la décontamination humaine.

D'une manière similaire, on a réalisé des essais pour voir, si les dérivés selon l'invention

étaient aptes à complexer des cations. Des essais ont été réalisés avec les ions suivants :

$\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{UO}_2^{2+}$ . D'après les

5 résultats regroupés sur la figure 2, aucun de ces cations ne se complexe efficacement avec la peranhydrocyclodextrine préparée selon l'exemple 1.

10 **EXEMPLE 4** Préparation d'un polymère obtenu par réaction d'une per(3,6-anhydro)-cyclomaltohexaose et de diisocyanate d'hexyle.

15 A 2,5 g de per(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose séché à la pompe pendant 2 heures, on ajoute 5 mL de diméthylformamide (DMF) anhydre et 0,934 mL de diisocyanate d'hexyle (2 équivalents pour 1 mmol d'ahnydro). On chauffe à 90°C sous agitation et on laisse réagir pendant une nuit. Le  
20 produit est alors additionné de méthanol (20 mL) et on laisse réagir pendant 1 heure. Par grattage, on récupère une poudre, qui est centrifugée puis séchée). On récupère après séchage à l'air à température ambiante 3,21 g de polymère. Ce polymère est  
25 caractérisé par sa microanalyse et par RMN du solide.

**EXEMPLE 5 : Préparation de complexes de polymère.**

On pèse 820 mg de polymère préparé dans l'exemple 4, auquel on ajoute une solution contenant 312 mg de dichromate de potassium et 10 mL d'eau. Le  
30 produit est laissé une nuit sous agitation. Il est ensuite centrifugé et lavé avec 50 mL d'eau et

recentrifugé. Cette dernière opération est répétée quatre fois. Le produit récupéré (800 mg) est analysé par microanalyse et RMN du solide. L'on constate que le chrome est complexé sous sa forme bichromate et chromate. La microanalyse montre que un site sur deux est occupé par le chrome et que le produit ne s'oxyde pas dans le temps.

**EXEMPLE COMPARATIF: Préparation de complexes à base d'inositol.**

On pèse 5 g de myo-inositol puis on les sèche à la pompe à palettes pendant 2 heures. On ajoute ensuite sous agitation 40 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) et 4,85 mL de diisocynate d'hexyle. Le mélange réactionnel est maintenu à 100°C pendant une nuit. Après refroidissement, la solution est alors additionnée de 10 mL de méthanol. Après 1 heure, l'ensemble est amené à sec, précipité dans l'eau et centrifugé.

On traite ensuite 500 mg de ce polymère par une solution aqueuse de dichromate de potassium (500 mg, 10 mL). Après une nuit sous agitation à température ambiante, le produit est décanté et repris par de l'eau (50 mL), agité 1 heure et centrifugé 4 fois. Le résidu pesé après séchage à l'air (516 mg) est étudié en RMN du solide et envoyé en microanalyse. On a pu constater que le taux de complexation du chrome est de l'ordre de 8 %. On a également pu mettre en évidence que le chrome complexant le produit est sous la valence 3. Malgré la présence de groupes alcools rédisuels, le produit peut être stable et peut être recyclé éventuellement.

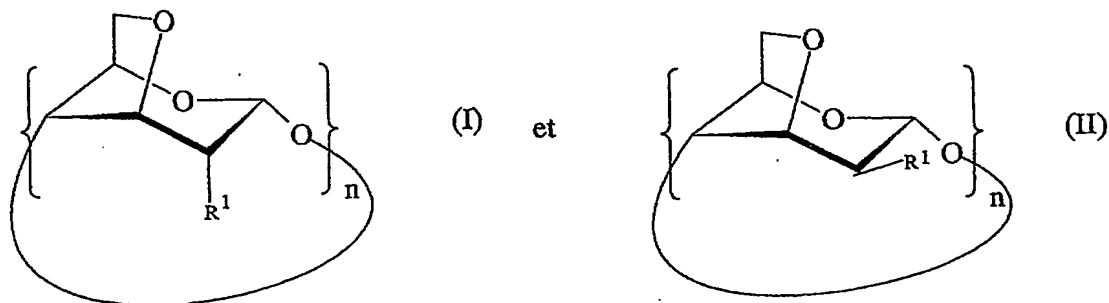
## LISTE DES DOCUMENTS CITES.

- [1] : D. Duchêne "Pharmaceutical application of  
cyclodextrins" dans "Cyclodextrins and their  
5 industrial uses". D.Duchêne Ed., Editions de  
Santé, Paris, 1987, pages 213-257.
- [2] : Gadelle A. et Defaye J., Angew. Chem. Int. Ed.  
Engl., (1991), 30, pages 78-79.
- 10 [3] : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I. and Stoddart  
J.F., Angew. Chem. Int. ed. Engl., (1991) 30,  
pages 80-81.
- 15 [4] : Yamamura H. and Fujita K. Chem. Pharm. Bull.,  
(1991) 39, pages 2505-2508.
- [5] : Yamamura H., Ezuka T., Kawase Y., Kawai M.,  
Butsugan Y. and Fujita K., J. Chem. Soc., Chem.  
20 Com., (1993), pages 636-637.
- [6] : Yamamura H. Nagaoka H., Kawai M. and Butsugan  
Y., Tetrahedron Lett. (1995) 36, pages 1093-  
1094.
- 25 [7] : FR-A 2 744 124.
- [8] : FR-A 2 764 525.
- 30 [9] : FR-A 2 807 044.

# REVENDICATIONS

1. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclo-  
dextrine répondant à l'une des formules suivantes :

5



dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le  
groupe  $-OCONHR^2$  et les autres  $R^1$  qui peuvent être  
10 identiques ou différents, représentent un groupe  
répondant à l'une des formules :  $-OCONHR^2$ ,  $OH$ ,  $OR^3$ ,  $SH$ ,  
 $SR^3$ ,  $OCOR^3$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^3$ ,  $NR^3R^4$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^3$ ,  $CONR^3R^4$ ,  
 $CN$ ,  $COOR^3$ ,  $OCH_2COOH$ ,  $COOH$  et  $R^3$ , dans lesquelles le ou  
les  $R^2$ , identiques ou différents, représentent un  
15 groupe aliphatique, saturé ou insaturé,  $R^3$  et  $R^4$ ,  
identiques ou différents, représentent un groupe  
hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou  
insaturé, éventuellement substitué par des atomes  
d'halogène pouvant comporter un ou plusieurs  
20 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à  
6, 7 ou 8 ou l'un au moins des  $R^1$  représente un groupe  
 $OCONH(CR^5R^6)_mNHCOOR^7$ , les autres  $R^1$  répondant à la même  
définition que celle donnée ci-dessus,  $R^5$  et  $R^6$ ,

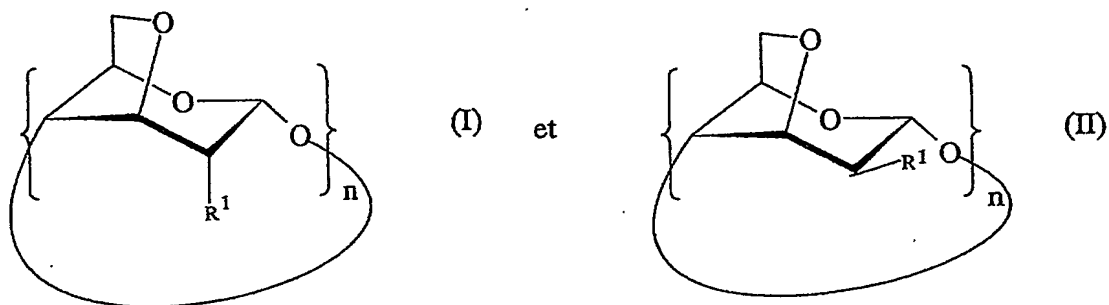
identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et  $R^7$  représente une unité glucosidique ou maltosidique de la peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1  
5 à 20.

2. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine selon la revendication 1, dans lequel tous les  $R^1$  représentent le groupe  $-CONHR^2$  avec  $R^2$  ayant la même  
10 signification que dans la revendication 1, et n est égal à 6.

3. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine selon la revendication 2, dans lequel  $R^2$  représente un  
15 radical éthyle.

4. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine selon la revendication 2, dans lequel  $R^2$  représente un radical hexyle.  
20

5. Procédé de préparation d'un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine, répondant à l'une des formules suivantes (I) et (II) :

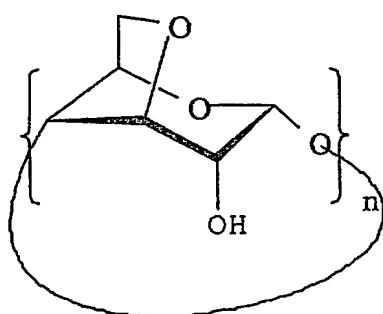


dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le  
 5 groupe  $-OCONHR^2$  et les autres  $R^1$  qui peuvent être  
 identiques ou différents, représentent un groupe  
 répondant à l'une des formules :  $OCONHR^2$ ,  $OH$ ,  $OR^3$ ,  $SH$ ,  
 $SR^3$ ,  $OCOR^3$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^3$ ,  $NR^3R^4$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^3$ ,  $CONR^3R^4$ ,  
 $CN$ ,  $COOR^3$ ,  $OCH_2COOH$ ,  $COOH$  et  $R^3$ , dans lesquelles le ou  
 10 les  $R^2$ , identiques ou différents, représentent un  
 groupe aliphatique, saturé ou insaturé,  $R^3$  et  $R^4$ ,  
 identiques ou différents, représentent un groupe  
 hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou  
 insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'  
 15 halogène, pouvant comporter un ou plusieurs  
 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à  
 6, 7 ou 8, ou l'un au moins des  $R^1$  représente un groupe  
 $OCONH(CR^5R^6)_mNHCOOR^7$ , les autres  $R^1$  répondant à la même  
 définition que celle donnée ci-dessus,  $R^5$  et  $R^6$ ,  
 20 identiques ou différents, représentent H ou un groupe  
 aliphatique, saturé ou insaturé, et  $R^7$  représente une  
 unité glucosidique ou maltosidique de la

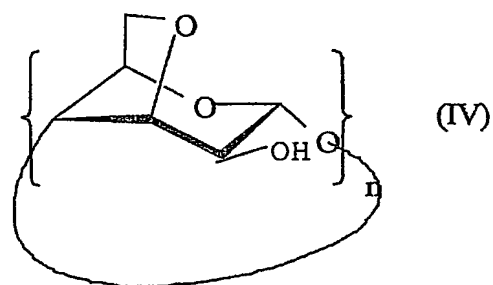


peranhydrocyclodextrine et  $m$  est un entier allant de 1 à 20, qui comprend :

- une étape consistant à faire réagir une per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des
- 5 formules (III) ou (IV) suivantes:



(III) et

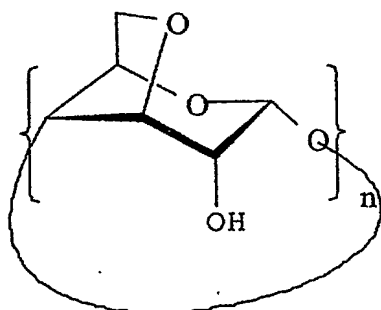


dans lesquelles  $n$  est égal à 6, 7 ou 8, avec un isocyanate de formule  $\text{OCN-R}^2$  ou un diisocyanate de

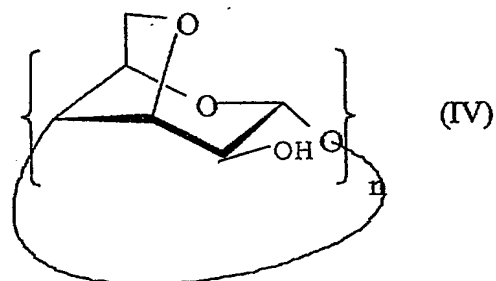
10 formule  $\text{OCN}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NCO}$  en quantité telle que l'un au moins des groupes OH soit transformé en groupe  $-\text{OCONHR}^2$  ou en groupe  $\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}^7$ ; et

- une étape consistant, lorsque tous les OH n'ont pas été transformés en groupe  $-\text{OCONHR}^2$  ou
- 15  $\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}^7$ , à faire réagir éventuellement les OH restants avec un ou plusieurs réactifs pour les transformer en les groupes  $\text{R}^1$  voulus différents de  $\text{OCONHR}^2$  ou  $\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}^7$ .

6. Polymère obtenu par réaction d'au moins deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines répondant à l'une des formules (III) ou (IV) suivantes :



(III) et



5 dans lesquelles  $n$  est égal à 6, 7 ou 8 et d'un diisocyanate de formule  $\text{OCN}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-\text{NCO}$ , dans laquelle  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$ , identiques ou différents représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé et  $m$  est un entier allant de 1 à 20, les OH n'ayant pas réagi lors

10 de la réaction pouvant être transformés en des groupes, identiques ou différents, représentant des groupes choisis parmi les groupes suivants :  $\text{OCONHR}^2$ , OH,  $\text{OR}^3$ , SH,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{OCOR}^3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}^3$ ,  $\text{CONR}^3\text{R}^4$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{OCH}_2\text{COOH}$ , COOH et  $\text{R}^3$ , dans

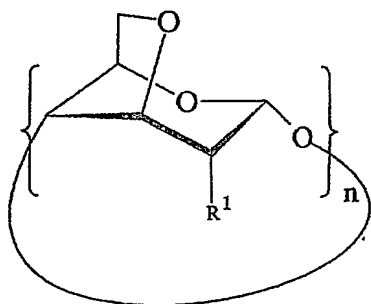
15 lesquelles le ou les  $\text{R}^2$  représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé,  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes

20 d'halogène, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N.

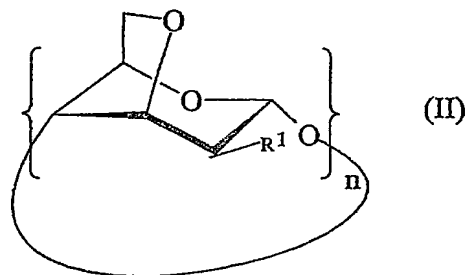
7. Polymère selon la revendication 6, pour lequel  $n$  est égal à 6 et  $R^5$  et  $R^6$  représentent tous les deux H et  $m$  est égal à 6.

5 8. Procédé de fixation ou de séparation d'ions consistant à mettre en contact un milieu contenant lesdits ions avec :

1) un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (I) ou (II) suivantes :



(I) et



15 dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le groupe  $-OCONHR^2$  et les autres  $R^1$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules :  $-OCONHR^2$ , OH,  $OR^3$ , SH,  $SR^3$ ,  $OCOR^3$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^3$ ,  $NR^3R^4$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^3$ ,  $CONR^3R^4$ ,  
20 CN,  $COOR^3$ ,  $OCH_2COOH$ , COOH et  $R^3$ , dans lesquelles le ou les  $R^2$ , identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé,  $R^3$  et  $R^4$ , identiques ou différents, représentent un groupe

hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogène pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 ou l'un au moins des R<sup>1</sup> représente un groupe  
 5 OCONH(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>NHCOOR<sup>7</sup>, les autres R<sup>1</sup> répondant à la même définition que celle donnée ci-dessus, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et R<sup>7</sup> représente une  
 10 unité glucosidique ou maltosidique de la peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1 à 20 et/ou :

2) un polymère obtenu par réaction d'au moins deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formule  
 15 (III) ou (IV), tel que définie dans la revendication 6 et d'un diisocyanate de formule OCN-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>-NCO, pour lequel R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, identiques ou différents représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé et m est un entier allant de 1 à 20, les OH n'ayant pas réagi  
 20 lors de la polymérisation pouvant être des groupes, identiques ou différents, représentant des groupes choisis parmi les groupes suivants : OCONHR<sup>2</sup>, OH, OR<sup>3</sup>, SH, SR<sup>3</sup>, OCOR<sup>3</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sup>3</sup>, CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CN, COOR<sup>3</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, COOH et R<sup>3</sup>, dans  
 25 lesquelles le ou les R<sup>2</sup>, identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé et n est égal à 6, 7 ou  
 30 8, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, pour fixer lesdits ions sous

forme de complexe avec le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine ou le polymère et séparer lesdits ions dudit milieu.

5                   9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel lesdits ions sont des anions à base de chrome ou de manganèse.

10                   10. Procédé selon les revendications 8 ou 9, dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les  $R^1$  représentent le groupe  $-OCONHR^2$  avec  $R^2$  ayant la même signification que dans la revendication 1, et n est égal à 6.

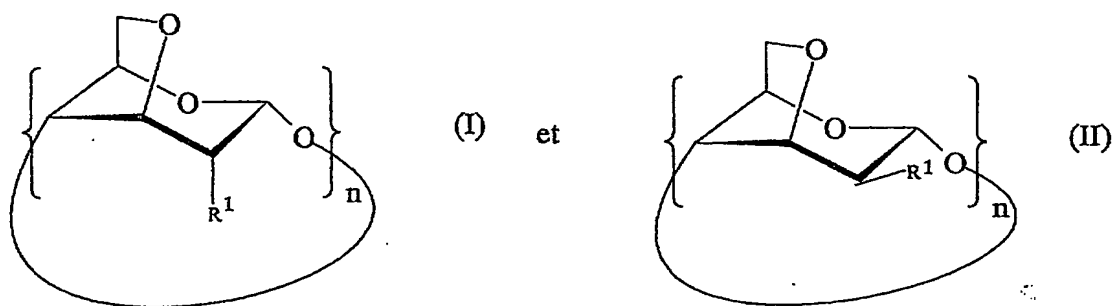
15                   11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel  $R^2$  représente un radical éthyle ou hexyle.

20                   12. Procédé selon les revendications 8 ou 9, dans lequel le polymère, défini dans la revendication 8, est tel que n est égal à 6 et  $R^5$  et  $R^6$  représentent tous les deux H et m est égal à 6.

25                   13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 12, dans lequel ledit milieu étant une solution aqueuse, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine ou le polymère est dissous dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse.

30

14. Composition pharmaceutique pour la décontamination en ions à base de chrome ou manganèse d'un être vivant, comprenant un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (I) ou (II) suivantes :



dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le groupe  $-\text{OCONHR}^2$  et les autres  $R^1$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules :  $-\text{OCONHR}^2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{OCOR}^3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}^3$ ,  $\text{CONR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{COOH}$  et  $\text{R}^3$ , dans lesquelles le ou les  $\text{R}^2$ , identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé,  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$ , identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogène pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 ou l'un au moins des  $\text{R}^1$  représente un groupe  $\text{OCONH}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m\text{NHCOOR}^7$ , les autres  $\text{R}^1$  répondant à la même

définition que celle donnée ci-dessus,  $R^5$  et  $R^6$ , identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et  $R^7$  représente une unité glucosidique ou maltosidique de la peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1 à 20 et/ou un polymère obtenu par réaction d'au moins deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formule (III) ou (IV), tel que définie dans la revendication 6, et d'un diisocyanate de formule  $OCN-(CR^5R^6)_m-NCO$ , pour lequel  $R^5$  et  $R^6$ , identiques ou différents représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, les OH n'ayant pas réagi lors de la polymérisation pouvant être des groupes, identiques ou différents, représentant des groupes choisis parmi les groupes suivants :  $OCONHR^2$ , OH,  $OR^3$ , SH,  $SR^3$ ,  $OCOR^3$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^3$ ,  $NR^3R^4$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^3$ ,  $CONR^3R^4$ , CN,  $COOR^3$ ,  $OCH_2CO_2H$ , COOH et  $R^3$ , dans lesquelles le ou les  $R^2$  représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé,  $R^3$  et  $R^4$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogène, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 et m est un entier allant de 1 à 20.

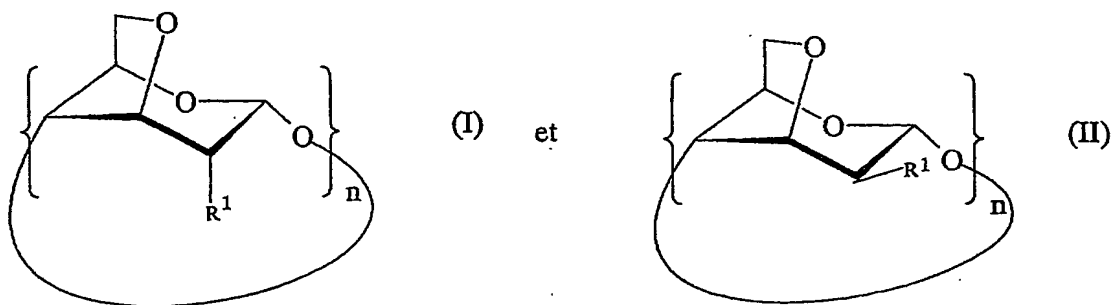
25

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, dans laquelle tous les  $R^1$  représentent le groupe  $-O-CO-NHR^2$  et n est égal à 6.

30

16. Complexe d'un ion choisi parmi  $CrO_4^{2-}$ ,  $Cr_2O_7^{2-}$ ,  $MnO_4^-$  avec un dérivé de per(3,6-

anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



5

dans lesquelles dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le groupe  $-OCONHR^2$  et les autres  $R^1$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules :  $-OCONHR^2$ , OH, OR<sup>3</sup>, SH, SR<sup>3</sup>, OCOR<sup>3</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sup>3</sup>, CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CN, COOR<sup>3</sup>, OCH<sub>2</sub>COOH, COOH et R<sup>3</sup>, dans lesquelles le ou les R<sup>2</sup>, identiques ou différents, représentent un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup>, identiques ou différents, représentent un

15 groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par des atomes d'halogène pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 ou l'un au moins des  $R^1$  représente un groupe

20  $OCONH(CR^5R^6)_mNHCOOR^7$ , les autres  $R^1$  répondant à la même définition que celle donnée ci-dessus, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, identiques ou différents, représentent H ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, et R<sup>7</sup> représente une



unité glucosidique ou maltosidique de la  
 peranhydrocyclodextrine et m est un entier allant de 1  
 à 20 et/ou avec un polymère obtenu par réaction d'au  
 moins deux per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formule  
 5 (III) ou (IV), tel que définie dans la revendication 6,  
 et d'un diisocyanate de formule  $\text{OCN}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-\text{NCO}$ , pour  
 lequel  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$ , identiques ou différents représentent H  
 ou un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, les OH  
 n'ayant pas réagi lors de la polymérisation pouvant  
 10 être des groupes, identiques ou différents,  
 représentant des groupes choisis parmi les groupes  
 suivants :  $\text{OCONHR}^2$ , OH,  $\text{OR}^3$ , SH,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{OCOR}^3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^3$ ,  
 $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}^3$ ,  $\text{CONR}^3\text{R}^4$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , COOH  
 et  $\text{R}^3$ , dans lesquelles le ou les  $\text{R}^2$  représentent un  
 15 groupe aliphatique, saturé ou insaturé,  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  qui  
 peuvent être identiques ou différents, représentent un  
 groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé  
 ou insaturé, éventuellement substitué par des  
 halogènes, pouvant comporter un ou plusieurs  
 20 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à  
 6, 7 ou 8 et m est un entier allant de 1 à 20.

17. Complexe selon la revendication 16,  
 dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine  
 25 répond à la formule (I) dans laquelle tous les  $\text{R}^1$   
 représentent le groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NHR}^2$  et n est égal à 6.

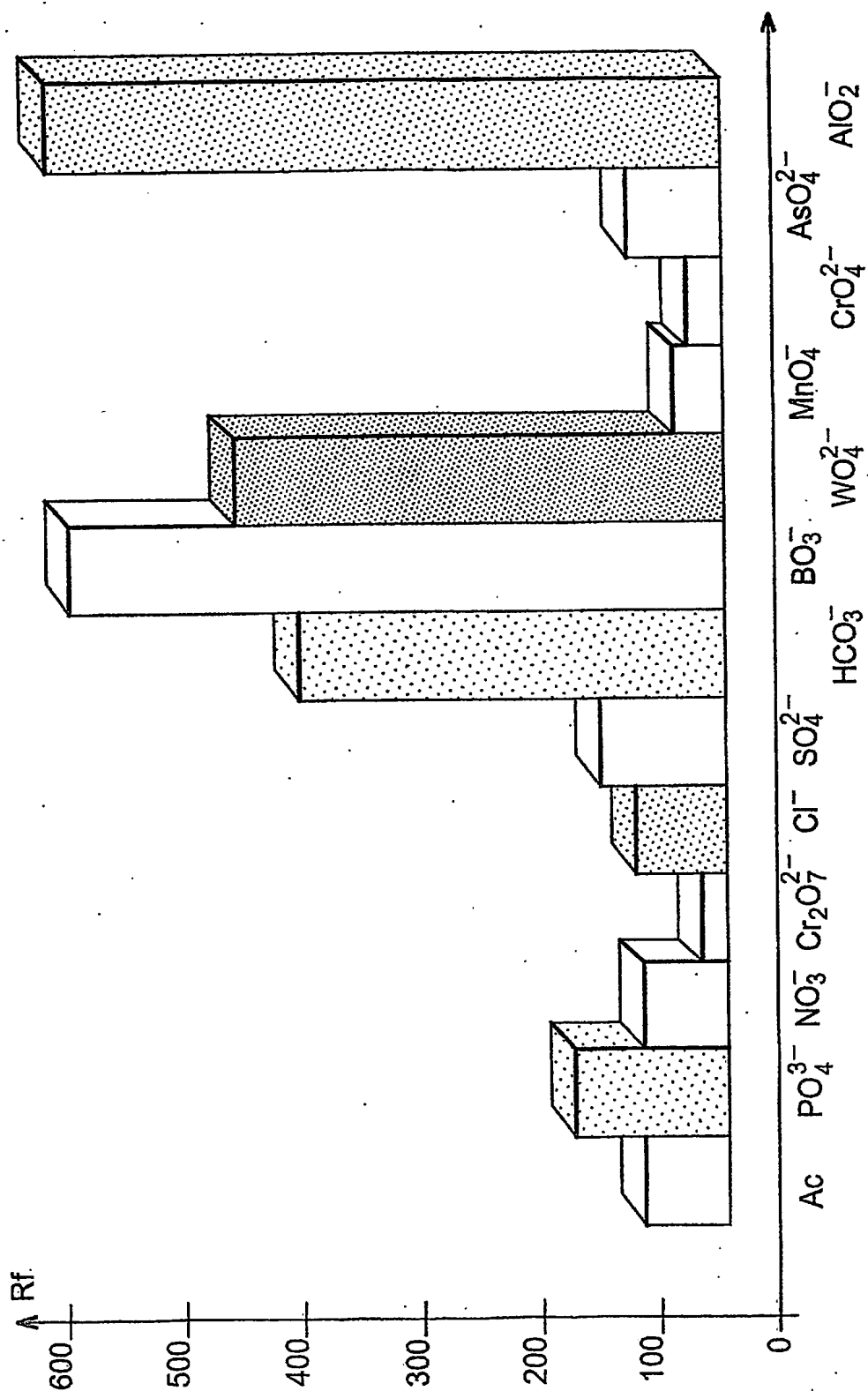


FIG. 1

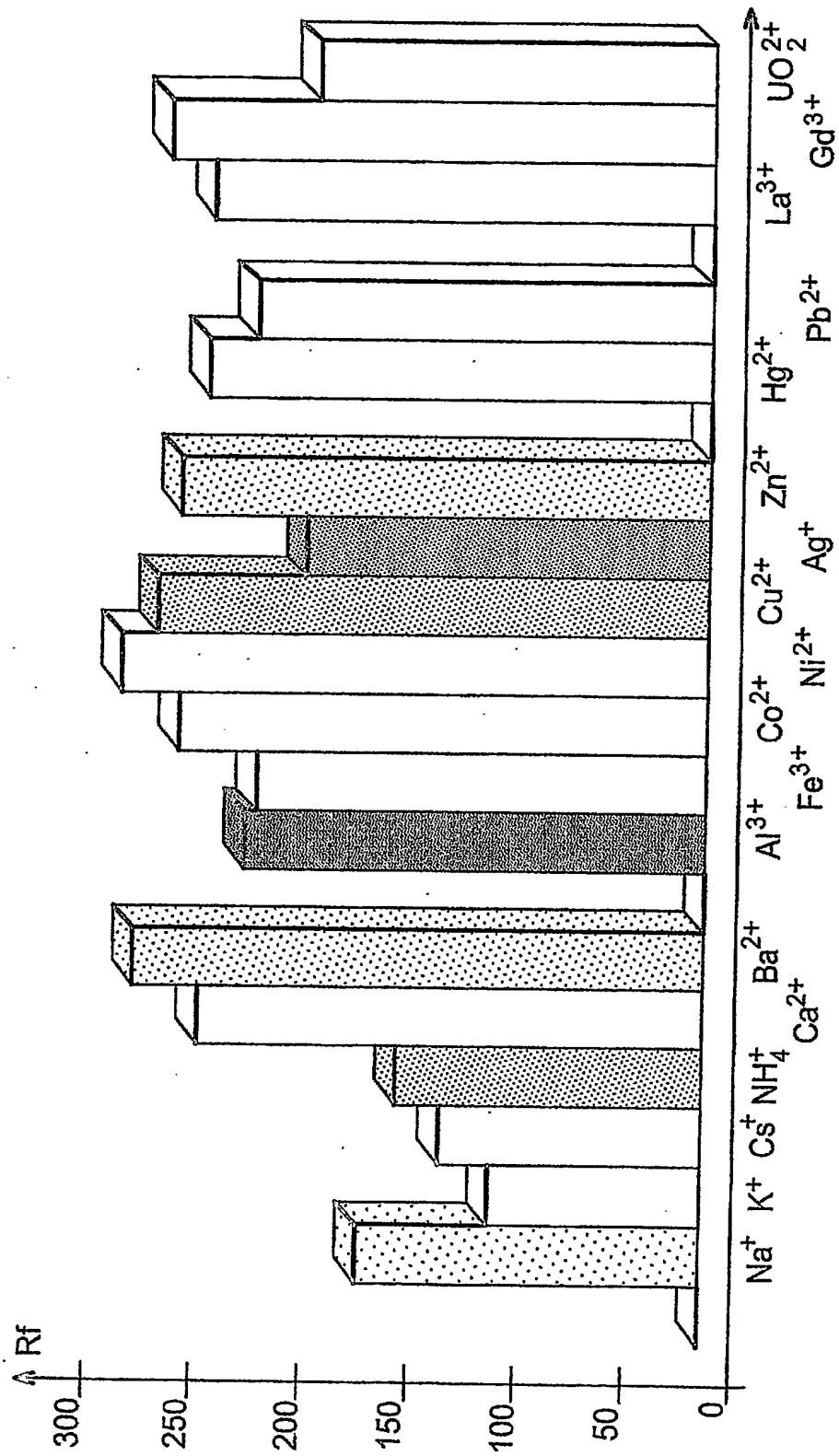


FIG. 2

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B 14054.3 FG	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0207205	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
DERIVES DE PER (3,6-ANHYDRO) CYCLODEXTRINES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION POUR SEPARER DES IONS, NOTAMMENT DES ANIONS A BASE DE CHROME ET DE MANGANESE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : F. GUERRE c/o BREVATOME 3, rue du Docteur Lancereaux 75008 PARIS FRANCE 422-5/S002			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GADELLE	
Prénoms		Andrée	
Adresse	Rue	23 le Hameau Fleuri	
	Code postal et ville	38330	MONTBONNOT FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Paris, le 12 juin 2002			
F. GUERRE			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**